안전성 유효성 심사 검토서

(■최초, □변경)

2014년 8월 21일

담당자	연구관	과 장
이정윤	송치원	최영주

① 회 사 명	에스케이케미칼(주)	② 문서번호	20140034971
③ 제 품 명	레프라갈주	④ 구분	수입, 전문, 희귀, [395] 효소제제
⑤ 원료약품분량 1 바이알(3.5mL) 중	아갈시다제알파(숙주 : HT-1080, 벡터 : pGA213C) 3.5 밀리그램		
⑥ 성 상	무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	파브리병(α-galactosidase A결핍)으로 확진된 환자의 장기간 효소 대체요법		
⑧ 신청용법·용량	레프라갈은 체중 1kg당 0.2mg을 정맥주입으로 2주에 1회씩 40분 이상에 걸쳐 투여한다. 레프라갈은 반드시 파브리병 또는 다른 유전성 대사 질환을 가진 환자의 관리에 숙련된 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. **사용방법** 1) 필요한 용량 및 바이알의 수를 계산한다. 2) 0.9 % 염화나트륨용액 100 mL에 필요한 양의 약을 넣고 희석한다. 이 약은 보존제 또는 세균발육저해제를 전혀 포함하지 않고 있으므로 무균절차를 준수해야 한다. 희석한 용액은 흔들지 말고 부드럽게 혼합해야 한다. 3) 투여 전에 입자성 물질 및 변색에 대해 육안검사를 실시한다. 4) 희석한 주사액을 필터과정을 거쳐 40분 이상 정맥 주입한다. 보존제가 포함되어 있지 않기 때문에 가능한 빨리 투여한다. 그러나 무균상태를 유지한다면, 희석된 주사액은 2~8 ℃에서 24시간 저장 가능하다. 5) 동일한 주입선에 다른 약물을 동시투여하지 않는다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 2년, 냉장보관 (2℃~8℃), 밀봉용기		
⑩ 기원 및 개발경위 ⑪ 약리작용기전	파브리병(FABRY disease) - A rare X-linked recessive (inherited) lysosomal storage disease - 리소좀에 존재하는 가수분해 효소인 a-갈락토시데이즈 A(alpha-galactosidase A)의 효소활성 결핍 또는 부족에 의한 당지질(glycosphingolipid)인 globotriaosylceramide (GL3)이 축적되는 선천성 대사이상 - 증상은 결핍의 정도와 관련이 있으며, 남성이 심한 편 · 통증과 이상 감각이 사지에 발생하며, 특히 신경과 신장이상 · 신부전, 심장 합병증, 뇌혈관 사례와 같은 중대한 이환질환을 일으키며, 조기 사망 유발		
	아갈시다제알파(Agalsidase alfa) - Human α-galactosidase A - Glycosphingolipid globotriaosylceramide (Gb3,또는 ceramide trihexoside; CTH)로부터 말단 α-결합 갈락토스 잔기를 특이적으로 잘라내는 사람 리소좀 산성 가수분해효소		

<table>
<tr><td rowspan="3">⑫ 국내외
사용현황</td><td>국외 사용현황
- EMA (Replagal, 2001-08-03) 및 22개 국가에서 허가
- FDA - 해당사항 없음
<table><tr><td>Replagal</td><td>Agalsidase alfa</td><td>Human</td><td>Shire</td><td>국외(유럽)</td></tr><tr><td>Fabrazyme</td><td>Agalsidase beta</td><td>CHO</td><td>Genzyme</td><td>국내, 국외(미국, 유럽)</td></tr><tr><td>파바갈주</td><td>아갈시다제베타</td><td>CHO</td><td>이수앱지스(주)</td><td>국내</td></tr><tr><td colspan="5">* (주)녹십자에서 GC1119(재조합인간알파갈락토시다제에이) 임상 진행중(CHO)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>아갈시다제베타
- 파브라자임((주)사노피-아벤티스코리아, 2002-09-25)
- 젠자임파브라자임((주)젠자임코리아, 2013-01-29)
- 파바갈주(이수앱지스(주), 2014-01-07)</td></tr>
<tr><td>희귀의약품 지정
- 2013-12-31
- 희귀의약품 지정에 관한 규정[식품의약품안전처 고시 제2014-127호(2014.06.16.,개정)]
· 아갈시다제 알파(Agalsidase alfa)(주사제)
· 파브리병(α-galactosidase A 결핍)으로 확진된 환자의 장기간 효소 대체요법</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td colspan="2">「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td colspan="2">적합</td></tr>
<tr><td colspan="3">붙임 1. 보완사항
2. 안전성유효성 검토요약</td></tr>
</table>

붙임 2. 안전성유효성 검토요약

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가•심사 규정(식품의약품안전처고시 제2013-193호, 2013.7.5), 제24조 제2항 : "희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다"

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																				
	1	2																	3						4						5				6		7	8	비고
		가								나									가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)			1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	○	○	○	×	○	×	×	○	
면제사유	ICH S6 가이드라인에 따라 유전독성시험 및 발암성시험 미실시, 국소독성은 반복투여 독성시험에서 평가(별도 시험 미실시), 국내외 사용 현황 없음.																																				

○ **제출자료 목록**

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품빌에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 약동학시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   - 임상약리시험자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

○ **제출자료 요약**

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- **파브리병**은 드물게 발생하는 진행성, 쇠약성, 스핑고당지질 축적 장애이다. 다수의 환자에서, 파브리병은 신부전, 심장 합병증, 뇌혈관 사례와 같은 중대한 이환질환을 일으키며, 조기 사망에 이르게 한다. 해당 질환과 관련된 비용 관련 특이적 데이터는 제한적으로 존재하지만, 환자 1명당 유의한 이환질환의 관리 비용은 매우 높을 것이며, 특히 투석, 신장 이식, 기타 유의한 치료적 개입이 필요한 환자에서는 더욱 높을 것이다. 살아가는 동안 수입이 제한적이고 조기 사망과 관련된 환자와 가족이 지불해야 하는 비용 역시 중요하다. 이러한 중대하면서 삶을 많은 영향을 끼치는 이환질환과 함께, 파브리병은 건강과 관련된 삶의 질에 유의하고 유해한 영향을 끼친다..
- **Replagal (agalsidase alfa)은 사람 세포주에서 유전 공학 기술을 통해 합성해 낸 사람 α-galactosidase A**이다. 이는 리소좀 효소 a-galactosidase A의 활성 결핍으로 인해 유발되며, 드물게 발생되는 X염색체 연관 리소좀 축적 질환이다. 원래 임상개발 프로그램에는 파브리병 성인 남성 환자를 대상으로 한 2건의 제2상 위약 비교 시험이 포함되었다. 해당 연구는 신경병증성 통증, 신장 및 심장 기능, 삶의 질을 포함한 임상적 결과에 대한 치료의 효과를 평가하기 위해 설계되었다.
- Replagal은 2012년 7월 시점에 유럽연합(European Union, EU), 캐나다, 오스트레일리아, 아르헨티나, 멕시코, 일본을 포함한 46개국에서 허가 승인되었다. 허가 승인된 치료 용법은 40분 동안 정맥 내(intravenous, IV) 주입으로 2주에 1회(every other week, EOW) 0.2mg/kg을 투여하는 것이다.

- **파브리병 진단**

1. Biochemical markers : 혈장 및 소변 침전물에서 GL-3
2. Molecular analysis(gene mutation)

- **약리작용기전**

1. 체내 α-gal(알파-갈락토시다제 A, α-galactosidase A) 결핍에 의한 지방대사의 이상 : 세포 및 조직에 GL-3(globotriaosylceramide) 및 glycosphingolipids의 축적 발생, 혈관벽 협소하게 만들어 장기로의 영양 공급 저해
2. 장기간 효소대체요법(ERT, Enzyme Replacement Therapy)으로서의 개발

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 붙임 3. 기준 및 시험방법 검토 요약 참고

3. 안정성에 관한 자료

- 붙임 3. 기준 및 시험방법 검토 요약 참고

4. 독성에 관한 자료

- **상세시험 요약표 첨부**

시 험 종 류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수	시험결과
단회		Mouse/ICR (10M/10F (Main	I V bolus	Single dose	0, 0.23, 2.3	Y	· 8일차에 연구의 종료가 될 때까지 효소 투여에 기인하는 사망, 비정상 임상소견, 또는 몸무게에 대한 영향은

		Study) 10M/10F (Hematology only))					없었다 · 혈액 소견이나 병리 소견에서 생물학적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다 · 최고 생존용량은 시험에서 사용된 최고용량인 2.3 mg/kg이었다.
단회		Rat/S-D (10M/10F)	I V bolus	Single dose	0,1,10	Y	· 수컷 및 암컷 랫드에서 모두 내성을 잘 나타냈다 · 사망, 비정상 임상소견, 몸무게에 대한 영향은 없었다 · 이상 독성소견은 없었다 · 임상 화학, 혈액학, 총 부검, 또는 조직절편의 현미경 검사에서 생물학적으로 유의한 변화는 없었다 · 10 mg/kg 용량까지 이상 독성결과 없이 내성을 잘 나타냈다.
반복	M97CK98.2V31	Rat/S-D (10M/10F)	I V bolus	3-months	0, 0.0625, 0.25, 1.0	Y	· 사망, 비정상 임상소견, 비정상 안과소견, 연구 기간 동안 몸무게에 대한 영향은 없었다. · 임상 화학, 총 부검 또는 조직절편의 현미경검사에서 발견된 생물학적으로 유의한 변화는 없었다. · agalsidase alfa 및 HSA에 대한 항체는 투여 13주 후 모든 투여군에서 검출되었고 대부분의 동물에서 4주가 지난 회복 희생 시에도 계속 존재하였다. 그러나 agalsidase alfa에 대한 이러한 항체의 존재는 뚜렷한 독성결과를 나타내지 않았다. · 최대 용량인 1.0 mg/kg까지 agalsidase alfa의 투여와 관련된 이상소견은 없었다. 본 연구의 무해용량은 평가된 최고 용량인 1.0 mg/kg으로 결정되었다.
반복	M98AJ68.7V31	Rat/S-D (20M/20F)	I V bolus	26-weeks (26주 후 동물의 반을 안락사 시키고 (183일차) 남은 동물은 회복 4주 후에 안락사 되었다 (211일차)	0, 0.063, 0.25, 1.0	Y	· 12주에서 25주 사이에 계획에 없던 5건의 사망이 발생하였고 3개의 용량수준에 분포되어 있었다. 이러한 사망은 agalsidase alfa의 투여로 기인한 것은 아니었다. 고용량군의 암컷 2마리에서 발견된 신장의 덩어리는 드물게 발생하는 배아 신장 종양인 신장모세포종이었고 연구 전에 동물에 이미 존재하던 것으로 간주되었다. *agalsidase alfa가 배아 신장세포의 형질전환을 야기하지 않았다는 것을 확인하기 위해 배양된 사람 배아신장세포에 대한 agalsidase alfa의 영향을 규명하는 특별한 독성연구를 실시*하였다. 배양된 사람 배아신장세포에 대한 agalsidase alfa의 생체 외 종양형성의 증거는 관찰되지 않았다 (TKT-640-1A0-99-051, HEK cell, wilms' tumor cell line, HEK-293 cell에서 cell transformation 실험(colony forming potential을 확인)을 진행함.레프라갈 diluent가 medium에 포함되었지만 control군과 동일하게 세포독성을 보이지 않음을 확인). agalsidase alfa에 대한 항체는 대부분의 동물에서 검출되었다. 하지만 agalsidase alfa에 대한 이들 항체의 종제는 독성 결과를 나타내지 않았다. 요약하면 agalsidase alfa의 26주 매주 정맥 투여는 수컷 및 암컷 SD 랫드에서 내성을 잘 보였다. 본 연구에서 유일한 이상 소견은 고용량군의 암컷 랫드 2마리에서 발견된 신장모세포종으로 이것은 agalsidase alfa의 투여와 관련이 없는 것으로 판단되었다. · 연구 동안 비정상 임상 소견, 안과 소견 또는 몸무게의 비정상 변화는 없었다. · 임상 화학 또는 혈액학 변수에서 생물학적으로 유의한 변화는 없었다. · 본 연구에서 무해용량은 1.0 mg/kg으로 결정되었다.
반복	55826	Dog/Beagle	I V	4-weeks	0, 0.0625,	Y	· HSA 함유 제제에서 agalsidase alfa의 매주 투여는

		(M6)	bolus	(originally planned for 13-weeks)	0.25, 1.0		비글견에서 내성을 잘 보이지 않았다. · 연구는 3주차 또는 4주차에 agalsidase alfa가 투여된 18마리 중 8마리를 사망하게 만든 중증의 아나필락시반응에 의하여 중단되었다. · 연구에 사용된 개의 절반 정도에서 항 HSA 항체를 생산하였고 이들 일부는 항 agalsidase alfa 항체도 만들었다. agalsidase alfa에 대한 항체만 생산한 동물은 없었다. · 요약하면 비글견은 2.5 mg/mL HSA를 함유한 제제에서 agalsidase alfa의 3주차 또는 4주차 투여 후 중증의 아나필락시반응을 나타냈다. 중증의 임상 징후와 초기에 일어난 비계획적인 사망의 발생에 근거하여 개는 agalsidase alfa의 반복투여에 대한 독성을 평가하는 동물 모형으로 가능성이 없다고 간주되었다.
반복	55931	NHP/Cynomolgus (M5)	I V bolus	13-weeks (마지막 투여 후 군당 3마리가 희생되었고 각 용량의 나머지 2마리는 4주간의 회복기 후 희생되었다.)	0, 0.063, 0.25, 1.0	Y	· agalsidase alfa의 13회 매주 정맥 투여는 수컷 cynomolgus monkeys에서 내성을 잘 보였다. · 사망, 비정상 임상소견, 비정상 안과소견 또는 몸무게에 대한 영향은 없었다. 부검 시, 임상 화학 또는 혈액학 또는 조직의 현미경 분석에 의해 발견된 생물학적으로 유의한 소견은 없었다. · agalsidase alfa에 대한 항체는 1.0 mg/kg의 최대 용량까지 13주의 투여 동안 또는 4주의 회복기 후 어느 시점에도 검출되지 않았다. · 투여 검체와 관련된 이상 독성소견은 없었다. · 본 연구의 무해용량은 매주 정맥 투여 용량인 1.0 mg/kg이었다.
생식 발생 (수태능)	TKT-1A0-99-006 (96599)	Rat/S-D	I V bolus	28 d pre-treatment through euthanasia GD13 C-section	0, 0.0625, 0.25, 1.0	Y	· 수컷 랫드의 수태능에 대한 agalsidase alfa의 반복투여의 영향을 평가 · 수컷 SD 랫드에게 교미 전 (4주), 교미 시 (21일까지), 교미 후 (부검까지 2-3주) 주 3회 0.0625, 0.25 또는 1.0 mg/kg의 agalsidase alfa를 투여(임상 투여용법으로 제안된 (2주에 1회) 빈도의 6배) · agalsidase alfa의 투여는 수컷 수태능에 대하여 비정상적 영향을 주지 않았다 · 사망, 비정상 임상 소견, 몸무게에 대한 영향은 없었다. 암컷 수태능 지수는 수컷과 같은 agalsidase alfa 반복투여에 의해 영향을 받지 않았다 · 고환의 현미경 평가에서 정세관이나 정자 발생에 대한 이상 효과는 나타나지 않았다. · agalsidase alfa를 1.0 mg/kg까지 반복 정맥투여하는 것은 수컷 랫드 수태능, 수컷 생식기, 또는 수컷 생식의 다른 평가에 영향을 주지 않았다. 본 연구의 무해용량은 1.0 mg/kg으로 결정되었다.
생식 발생 (초기배 발생 시험)	TKT-1A0-99-007 (96618)	Rat	I V bolus		0, 0.0625, 0.25, 1.0	Y	· 암컷 랫드의 생식능과 수태능, F1 세대의 초기 자궁 발생, 추후의 배아-태아 발생에 대한 agalsidase alfa 반복투여의 영향을 평가하였다. · 암컷 SD 랫드에게 교미 전 (14일), 교미에서 임신 17일차까지 매일 0.0625, 0.25 또는 1.0 mg/kg의 agalsidase alfa를 정맥 투여하였다. 투여 빈도 (매일)는 사람에서 제안된 투여빈도 (2주에 1회)의 14배 · 임신한 암컷을 임신 20일에 희생시켰다. 암컷 수태능 또는 배태아 발생에 대한 비정상적 영향은 관찰되지 않았다. · 대략 5주 동안 agalsidase alfa를 매일 정맥 투여 받는

							것은 암컷 랫드에서 내성을 잘 나타냈다 · 사망, 비정상 임상 소견, 몸무게에 대한 영향은 없었다 · 암컷의 발정주기는 투여에 의해 영향을 받지 않았고 모든 투여군은 2-4일 이내에 96~100%의 교미를 나타냈다 · 요약하면 0.0625, 0.25 및 1.0 mg/kg/day 용량으로 암컷 랫드에 매일 5주 동안 투여하는 것은 암컷 생식능, 초기 배아 발생 또는 태아 발생에 영향을 주지 않았다. 본 연구의 무해용량은 1.0 mg/kg으로 결정되었다.
생식 발생 (배태자발생 시험)	TKT-1A0-99-001 (96603)	Rabbit/NZW	I V bolus	14-days	0.2, 1.0	N	· 암컷 뉴질랜드 백색토끼에서 agalsidase alfa (0.2 또는 1.0 mg/kg)를 14회 매일 정맥 투여 후 전신 영향을 평가 · 동물은 14일 연속으로 agalsidase alfa를 매일 정맥 투여 받았다. 동물은 마지막 투여 후 1일 후에 희생되었다. · agalsidase alfa는 내성을 잘 보였고 사망 또는 비정상 임상 소견은 없었다 · agalsidase alfa에 대한 항체는 고용량군 토끼 1마리를 제외하고 모든 토끼에서 검출되었다. · 본 연구의 결과에 근거하여 토끼의 추후 기형연구를 위해 0.0625, 0.25, 및 1.0 mg/kg/day 용량이 선택되었다.
생식 발생	TKT-1A0-99-008 (96604)	Rabbit/ NZW	I V bolus	GD7-GD19	0, 0.0625, 0.25, 1.0	Y	· agalsidase alfa의 기형가능성을 임신 7-19일차인 뉴질랜드 백색토끼에 매일 정맥 투여하여 조사하였다 · 임신 7-19일에서부터 agalsidase alfa를 매일 투여하는 것은 사망, 임상 소견, 몸무게, 또는 모체 총 병리에 대하여 투여와 관련된 영향을 주지 않았다. · 암컷 수태능이나 초기 배아 발생에 대한 영향은 없었다. · 태아 발생에 대한 투여의 영향도 없었다. · 임신 7일에서 19일까지 매일 정맥 투여하는 것은 교미 암컷 토끼에서 내성을 잘 나타냈다. · 1.0 mg/kg/day 용량까지 agalsidase alfa의 투여는 배아 치사, 태아독성 또는 최기형성의 근거를 보여주지 않았다. 본 연구에서 모체와 F1세대의 무해용량은 1.0 mg/kg으로 결정되었다.
국소 독성	SHGT-1A4-06-005	Rabbit/NZW (6M/6F)	IV/PV/SC	Single dose	0, 0.2, 1.0, 5.0	Y	· 국소 내성 연구는 agalsidase alfa의 정맥 투여, 혈관주위 투여, 피하 투여를 평가하기 위해 토끼에서 실시되었다. · agalsidase alfa의 국소화 급성 정맥, 혈관주의, 피하 과민성은 토끼에서 조사하였다 · agalsidase alfa를 오른쪽 귀에 느리게 정맥투여하고 왼쪽 귀에 느리게 혈관주위 투여하고 견갑골 밑에 피하투여하였다. · 혈관주위 agalsidase alfa 투여 (5.0 mg/kg) 시 발성과 몸부림은 신체적 불편에 기인하였고 agalsidase alfa 또는 매개체의 다른 농도에서는 관찰되지 않았다. · 피부 자극은 매개체뿐만 아니라 모든 투여군에서 관찰되었다. · 홍반은 agalsidase alfa를 정맥투여 및 혈관주위투여한 군과 관련이 있는 것으로 나타났다. 피하 투여는 홍반의 발생과 중증도가 더 낮게 나타났다. · 부종은 agalsidase alfa의 정맥투여, 피하투여 또는 혈관주위투여 후 가끔 관찰되었다. · 몸무게나 부검 시 육안소견에 대한 agalsidase alfa의 영향은 없었다. · agalsidase alfa 투여와 관련된 이상 현미경 소견은 없었다. · 각 경로에 대한 피부 소견, 임상 소견, 조직병리에

							근거하여 국소 자극에 대한 본 연구의 무해용량은 다음과 같다: 정맥 투여는 0.2 mg/kg/site (1.3 mg/mL); 혈관주위 투여는 0.2 mg/kg/site (7.2 mg/mL); 피하 투여는 5.0 mg/kg/site (36 mg/mL).
국소 독성	(55931)	NHP/Cynomolgus (5M)	I V bolus	13-weeks	0, 0.063, 0.25, 1.0	Y	· 주사부위에서 관찰된 소견은 없었다.
국소 독성	(55826)	Dog/Beagle (6M)	I V bolus	4-weeks (originally planned for 13-weeks)	0, 0.0625, 0.25, 1.0	Y	· 육안 소견으로 짙은 주사부위, 종창이 있었다. · 변색된 외관은 현미경 소견으로 보았을 때 출혈과 관련이 있었다. 이러한 소견은 매개체 대조군을 포함하는 모든 투여군에서 관찰되었으며 agalsidase alfa 투여군에서 더 빈번하였다. 육안 소견과 현미경 소견은 2주의 회복기 후 해결되었다. · HSA 항체를 가지는 동물 일부에서 agalsidase alfa뿐만 아니라 HSA에 대한 항체에 의해 매개된 중증의 아나필락시반응에 기인하여 본 연구가 중단되었다는 것에 주목해야 한다.

5. 약리작용에 관한 자료

<효력시험자료>

Type of Study	GLP	Test system	투여 경로	Testing Facility	Study Number	내용	Page
In Vivo Pharmacodynamics							
Comparison of Single and Multiple Doses of DRX005B on Tissue Accumulation of ceramide trihexoside in the Fabry knockout mouse	No	Fabry Mice *Gla*^{tm1kul}(GlaKO)and wildtypemice(females)	IV	Shire HGT	RDR#750-1A0-99-056	표적장기의 Gb3 수치를 감소시키기 위한 정맥투여 용량과 빈도를 평가함. 0.2 또는 1.0 mg/kg 단회투여 또는 0.1 또는 2.0 mg/kg을 2주 동안 주 3회 투여하여 연구를 수행하였다	
Comparison of Single and Multiple Doses of DRX005B on Tissue Accumulation of Ceramide Trihexoside in the Male Fabry Knockout Mouse	No	Fabry Mice *Gla*^{tm1kul}(GlaKO)(males)	IV	Shire HGT	RDR#730-1A0-00-128	0.27 또는 0.78 mg/kg의 용량으로 2주 동안 주 3회 투여한 것을 8주 동안 매주 투여하는 것과 비교하였다.	
Efficacy of M/W/F Subcutaneous Replagal Treatment in Fabry Mice Versus EOW Intravenous Replagal®andFabrazyme®Treatment	No	Fabry Mice *Gla*^{tm1kul}(GlaKO)(males)	IV and SC	Shire HGT	RDR#721-1A0-07-857	Replagal의 임상시험에서 사용된 것과 일치하는 용법인 0.2 또는 1.0 mg/kg의 격주 (EOW) 투여용량을 시험하는 추가연구를 실시하였다	
Comparability study between Replagal®rollerbottleandbioreactormanufacturingprocesses	No	Fabry Mice *Gla*^{tm1kul}(GlaKO)and wild type mice	IV	Shire HGT	RDR#721-1A0-07-876A	RB(Roller bottle), BR(bioreactor) 공정으로 생산된 두 가지 종류의 레프라갈을 비교하는 연구	
결론	종합하면, 이 연구들은 격주로 투여하는 최소 0.2 mg/kg의 용량으로 간, 심장, 신장, 파브리병의 표적장기에서 Gb3수치를 유의하게 감소시키는 agalsidase alfa의 능력을 확실히 입증하였다.						
Safety Pharmacology							
A 13-week intravenous injection toxicity study of GA-GAL in the Cynomolgus monkeys	Yes	Cynomolgus monkeys	IV	CTBR	55931	심전도 (ECGs)와 혈압은 여러 시점에 평가되었다. 매주 정맥투여로 1 mg/kg 용량을 투여 시 혈압이나 ECG 변수 (PR, QRS, QT 간격, QTc 연장, 파형 변화, 또는 부정맥)에 대하여 agalsidase alfa 관련 효과는 관찰되지 않았다.	
4-week toxicity study in Beagle dogs	Yes	Dog/Beagle	IV	CTBR	55826	심전도 (ECGs)와 혈압은 여러 시점에 평가되었다. 매주 정맥투여로 1 mg/kg 용량을 투여 시 혈압이나 ECG 변수 (PR, QRS, QT 간격, QTc 연장, 파형 변화, 또는 부정맥)	

						에 대하여 agalsidase alfa 관련 효과는 관찰되지 않았다.	

<약동학시험자료>

Type of Study/Description	GLP	Test system	투여경로	Testing Facility	Study number	Vol
Excretion						
Single dose	Yes	S-D Rat (M20)	IV	CTBR	45439	랫드에서 galsidase alfa의 조직분포는 주로 간에서 이루어지고 비장, 신장, 심장에서는 더 적은 양이 분포된다.**(730-1A0-99-062, 45439, TKT-1A0-99-021, TKT-1A0-99-003)**. 생물학적 분배연구는 배설 실험을 포함하였다; 이러한 연구는 agalsidase alfa가 주로 신장을 통해 제거되며 담즙 배설에 의해서는 더 작은 규모로 제거되고 장에서 직접 흡수된다는 것을 증명하였다.
Single dose	Yes	S-D Rat (M15)	IV	CTBR	TKT-1A0-99-021 (45611)	
Single dose	Yes	S-D Rat (M10)	IV	CTBR	TKT-1A0-99-003 (45544)	
Other Pharmacokinetic Studies						
Comparative Pharmacokinetics						
Single dose	Yes	S-D Rat (M20/F20)	IV	CTBR	TKT-1A0-99-002 (45543)	제조소의 변화(TKT-1A0-99-002, 45543; TKT-1A0-99-020 [0858-113], TKT-1A0-01-011 [1210-113])에 의한 공정변화와 roller bottle 제조공정에서 동물성분 비함유 생물반응기 공정으로 변화(SHGT-1A3-07-004, 420403; SHGT-1A3-07-001, JGA00028; 721-1A0-07-876A)되면서 야기되는 공정변화를 뒷받침하기 위해 실시되었다. 종합해보면 이러한 연구는 1상으로부터 현재의 제조공정까지의 제조공정의 비교를 입증하였다.
Crossover	Yes	Cynomolgus Monkey (M8/F8)	IV	Sierra BioMedical, CR	TKT-1A0-99-020 (0858-113)	
Crossover	Yes	Cynomolgus Monkey (M8/F8)	IV	Sierra BioMedical, CR	TKT-1A0-01-011 (1210-113)	
Single dose	Yes	S-D Rat (M100/F100)	IV	CRL	SHGT-1A3-07-004 (420403)	
Crossover	Yes	Cynomolgus Monkey (M16/F16)	IV	CRL	SHGT-1A3-07-001 (JGA00028)	

6. 임상시험에 관한 자료

6.1.임상시험자료집

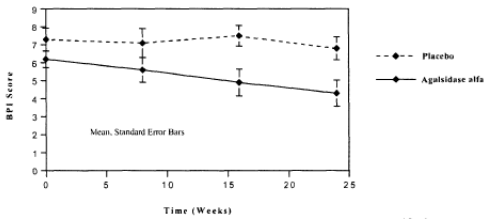
- 임상시험 목록 요약표

- 검토 결과 유효성 평가 변수로 Gb3, GFR로 임상적 효과를 확인하였으며, 이상반응, 내약성 위주의 안전성을 확인하였으며, 이상반응의 경우 기허가제제와 비교하였을 때 큰 차이를 보이지 않았음.
- 임상시험 중 연장연구가 있으며, 승인 이전 약물 사용(compassionate use) 장기간 연구를 실시하여 안전성·유효성에 대한 정보를 수집하였음.

Study	Study	Test	시험목적	Number	Durat	Diagnosis	결과

ID Phase	Design Type of Control	Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	(Study Objective)	of Subjects Planned/ Entered/ Completed	ion of Treatment	Inclusion Criteria	
Comparative Bioequivalence·							
TKT020 Phase I	Open--label , single dose, two-treatment crossover	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To evaluate the safety and PK of Replagal manufactured at 2 different sites	Replagal 42/42/42	Single dose	Normal healthy adult males	· 목적 : 두 군데 사이트에서 제조된 레프라갈 두 종류 lot의 약동학적 비교 · 1차 약동학 파라미터: 두 종류 lot의 AUClast/Dose, Cmax/Dose ratios (normalized for dose of enzyme activity [U/kg]) 기타 약동학 파라미터 : AUC∞ (h*U/mL), Tmax (h), t1/2 (h), CL (mL/min), CL (mL/min/kg), MRT∞ (h), Vss (mL) and Vss (%BW). [PK 결과] · Bioequivalence criteria were clearly passed for the primary target parameters AUClast/dose and Cmax/dose. [결론] 0.2mg/kg 단회 투여는 건강한 남성 시험대상자에게 안전함
Patient Pharmacokinetic and Initial tolerability Study Reports							
TKT001 Phase I	Open-label Single dose, dose escalation safety Uncontrolled	DX005a 5 doses 0.007 --0.110 mg/kg IV	To evaluate the safety of α-galactosidase A produced by transfected human fibroblasts in patients with Fabry disease	Replagal 10/10/10	One day	Fabry disease ≥18 years old with clinical and genetic evidence of Fabry Disease	· agalsidase alfa 용량을 0.007, 0.014, 0.028, 0.056, 0.110 mg/kg 로 증량하면서 20 분 동안 단회 정맥 주입 시 안전성, 내약성, 약동학, 약력학을 평가했다. · 10 명의 피험자 중 9 명은 agalsidase alfa 투여 후 간 Gb3 수치의 감소를 나타냈다. · Agalsidase alfa 투여 후 Gb3 혈장 농도에는 확인할 수 있는 경향성이 없었다. · 해당 연구는 0.056 mg/kg 용량 이상의 agalsidase alfa 가 간에 최대 agalsidase alfa 흡수가 일어나는 데 필요하다는 것을 보여주었다. · 연구 TKT001 이후 거의 모든 임상 연구는 40 분 동안 주입으로 투여한 agalsidase alfa 0.2 mg/kg EOW 를 평가했다.
Patient Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study Reports							
TKT027 Phase I/II	Randomized, openlabel, multi-center	RB Replagal at 1 of 5 dose regimens for 10 weeks: 0.1 mg/kg weekly	To evaluate the PD effects of alternative weekly and every 2 week dosing regimens of Replagal in comparison to the	4 patients planned at each dose level. 20/21/15	10 weeks	Fabry disease Male patients ≥18 years old with clinical and biochemical evidence of Fabry disease and neuropathic pain	· 모든 5 가지 용법(두 종류의 EOW 용법(0.2 및 0.4 mg/kg EOW)과 세 종류의 QW 용법(0.1, 0.2, 0.4 mg/kg QW))은 투여 1-2 주 이내에 초기상태 비교 공복 상태 혈장 Gb3 수치의 임상적으로 유의미한 감소(ie, >25%)를 나타냈다. · 낮은 혈장 Gb3 수치는 연구 10 주기간 동안 유지되었다. · 본 연구에서 시험된 대안적인 agalsidase 용법에 대한 약력학적 반응은 표준 용법인 agalsidase alfa 0.2 mg/kg EOW 와 유사했다.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>0.2 mg/kg every 2 weeks
0.2 mg/kg weekly
0.4 mg/kg every 2 weeks
0.4 mg/kg weekly</td><td>current standard Replagal treatment regimen of 0.2 mg/kg every 2 weeks.</td><td></td><td></td><td></td><td>· 따라서 agalsidase alfa 의 더 높은 용량 또는 더 빈번한 투여(QW vs. EOW)는 해당 10 주 연구 동안 표준 용법인 0.2 mg/kg EOW 보다 더 개선된 agalsidase alfa 의 약력학적 반응을 나타내지 않았다.</td></tr>
<tr><td colspan="8">Study Reports and Related Information of Controlled Study Pertinent to Claimed Indication</td></tr>
<tr><td>TKT003
Phase II</td><td>Randomized, doubleblind, placebo controlled</td><td>RB
Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks
Placebo IV every 2 weeks</td><td>To evaluate safety and efficacy of DRX005B over 24 weeks</td><td>Replagal 14/14
Placebo 12/11</td><td>6 months</td><td>Fabry disease Males ≥18 years old with clinical and biochemical evidence of Fabry disease and neuropathic pain</td><td>· 본 연구의 일차적인 초점은 파브리병의 중대한 쇠약성 통증에 대한 agalsidase alfa 효소 대체 요법의 효과를 평가하는 것이었다.
· 유효성은 정량적, 평가인증된 통증 평가 척도로 평가된 통증에 대한 치료의 효과를 측정하는 것으로 일차적으로 결정되었다

· 유효성
1. 통증 약제 투여를 중단한 후, 환자의 통증 정도 변화를 평가하여 평가했다. 통증은 간략 통증 척도(brief pain inventory, BPI)를 이용해 측정되었다. 초기상태 비교 BPI “최악 상태의 통증" 점수 변화량을 시간 경과에 따라 그래프로 나타냈으며, 사다리꼴 AUC 를 산출했다. 투여군 비교 결과 파브리병 환자 통증에 대한 agalsidase alfa 치료의 효과에는 강력한 경향성이 드러났다(p=0.081).
<table><tr><td>평가</td><td>시험군</td><td>위약군</td></tr><tr><td>AUC of Change Mean±SE</td><td>-22.4±9.37</td><td>-1.0±13.49</td></tr></table>
그림 2.5.4-2 일차유효성분석 : BPI 최악 상태의 통증 데이터

(참고: BPI 수치 5는 통증에 대한 유의한 임상적 효과를 보이는 가장 민감한 수치 범위에 해당하며, 이러한 변화는 통증과 관련된 삶의 질 변화와 연관이 있음)

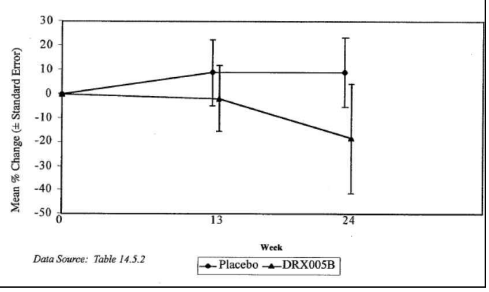
2. RM1(Repeated Measurement 1)으로 추가분석을 수행하였음. 통증에 대한</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>아갈시다제 알파의 효과는 즉각적이지 않고 17주 근처에서 갈라졌으며 종료시점에 명백하고 통계적으로 유의한 차이를 보임.
<table><tr><td>평가(RM1)</td><td>시험군</td><td>위약군</td></tr><tr><td>week 8 or 9</td><td>-0.6±0.60</td><td>-0.2±0.73</td></tr><tr><td>week 16 or 17</td><td>-1.4±0.48</td><td>-0.3±0.84</td></tr><tr><td>Week 23 or 24</td><td>-1.9±0.53</td><td>-0.4±0.86</td></tr></table>
→ AUC1, RM1(Repeated measure) 초기상태 비교 변화량 분석 결과, agalsidase alfa 치료는 파브리병의 중대한, 쇠약성 통증에 있어 임상적으로 유의한 개선을 보여 주었다.

3. 유효성 분석에서 시험약 사용 군에서 통증 중등도 수준, 간섭(inteference) 평균 점수, 통증 약제 사용이 전반적으로 감소함을 보이며 통계적으로 유의성 확인됨.

∴ 위약과 비교하여, 파브리병 환자를 대상으로 한 agalsidase alfa 치료는 중대한, 쇠약성 통증 정도를 감소시키고, 만성 신경병증성 통증 약제의 사용을 감소시켰으며, 통증의 전반 중증도를 감소시켰고, 통증 관련 삶의 질을 개선했다. 따라서 다수의 임상적 평가지표로 측정 시, 파브리병 환자의 통증에 대한 agalsidase alfa 치료의 종합적이고 일관적이며 임상적으로 유의미한 효과가 나타났다. 이러한 평가지표의 통계 분석 결과는 모두 일관성 있게 agalsidase alfa 치료에 유리한 방향으로 유사한 효과를 나타냈다.

· 안전성은 AE 의 발생률, 임상 실험실 검사, (혈액학, 혈청 화학, 요분석, 항-agalsidase alfa 항체 스크리닝), 심전도(ECG), 신체 검사 및 신경학적 검사에 근거하여 평가되었다.
· 유해사례로 인해 연구를 중단한 환자는 없었다.</td>
</tr>
<tr>
<td>TKT005
Phase II</td>
<td>Randomized, doubleblind, placebo controlled</td>
<td>RB
Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks
Placebo IV every 2 weeks</td>
<td>To evaluate safety and efficacy of Replagal</td>
<td>Replagal 12/7/7
Placebo 12/8/8</td>
<td>6 months</td>
<td>Fabry disease Males ≥18 years old with clinical and biochemical evidence of Fabry disease and left ventricular enlargement based on echocardiography</td>
<td>· 유효성
1. 초기상태 비교 연구 13 주차 및 24 주차의 환자의 심장 CTH 성분의 변화량 평가(심내막 생검 검체)로 평가되었다.

그림 2.5.4-4 : TKT005: 주에 따른 초기상태 비교 심장 CTH 평균 변화율(±% 표준 오차)

</td>
</tr>
</table>

· 심장 생검 절차는 표본 추출 오류에 의해 복잡했으며, 각 집단에서 상대적으로 큰 표준 오차를 반영한 것이었다. 결과적으로 p-값은 통계적으로 유의하지 않았으나 95% 신뢰구간은 임상적으로 설득력 있었다.

· agalsidase alfa 투여군에서 심장 CTH 성분의 약 19% 감소와 위약군에서 심장 CTH 성분의 9% 증가가 심장 MRI 와 심초음파로 측정한 agalsidase alfa 투여군의 심장 부피 감소 및 위약군의 심장 부피 증가와 연관성이 있었다.

2. 유효성은 심장 기능(MRI 측정에 근거한 좌심실 부피가 핵심 평가였다) 및 심장 병리학, 신장 기능, 통증, 혈장 및 요 침전 CTH 농도를 포함한 몇 가지 뒷받침 결과지표에 대한 효소 대체 요법의 효과를 측정하여 평가하였다.

ANCOVA 를 이용해 MRI 로 측정한 LV 부피의 초기상태 비교 24 주차 변화량 분석 결과는 Table 2.5.4-16 에 제시되어 있다.

Left Ventricular Mass	시험군	위약군
Baseline - Mean±SE	276.23±19.428	248.20±25.979
Change from Baseline - Week 24		
Mean±SE %	-11.48±11.16	21.82±5.90
Change	-4.2%	+8.8%
p-value[1]	0.041	

· 초기상태 비교 24 주차까지 변화량 분석 결과, 위약군 LV 부피는 9% 가량 증가되었고 agalsidase alfa 투여군 LV 부피는 4% 가량 감소되었다. 초기상태 및 투여 시를 독립 변수로 ANCOVA 를 이용해 이뤄진 투여군 비교 결과는 agalsidase alfa 투여군에 유리한 방향으로 통계적으로 유의한 투여군 간 차이(p=0.041)를 나타냈다.

· 이러한 결과는 **agalsidase alfa 가 파브리병 환자에서 심근병증을 가역적으로 변화시켰다는 것을 보여주었다.** 심장 생검 검체 분석 시 심장 CTH 에서 나타난 현저한 효과와 일관적으로, 심장 부피의 동반 감소는 agalsidase alfa 치료에 의한 심장에 저장된 스핑고당지질의 동원을 나타냈다. 반대로 위약을 투여 받은 환자들은 해당 연구 기간 6 개월 동안 CTH 가 축적되었으며 심장 부피가 증가되었다.

· 심장 기능을 반영하는 추가적인 MRI 측정지표는 agalsidase alfa 치료 결과로 심장 부피가 감소한다는 결과를 일관적으로 보여주었다. 심장 MRI 측정 시, agalsidase alfa 치료와 연관되어 심장 내부 부피가

감소되는 것이 나타났다. 초기상태 비교 24 주차의 좌심실 종말기 이완 부피의 변화량 분석 결과는 Table 2.5.4-17 에 있다.

Left Ventricular End Diastolic Volume	시험군	위약군
Baseline - Mean±SE	168.47±11.67	147.44±8.85
Change from Baseline - Week 24		
Mean±SE %	-19.22±6.67	0.993±7.24
Change	-4.2%	+8.8%
p-value[1]	0.217	

· 심장 부피에 대한 agalsidase alfa 치료의 효과와 일관되게, 임상적으로 유의하지만 통계적으로는 유의하지 않은 좌심실 종말기 이완 부피 감소가 agalsidase alfa 치료 결과로 나타났다. 심장 부피의 절대적 감소와 좌심실 종말기 이완 부피의 감소는 agalsidase alfa 를 투여 받은 환자에서 전체적인 심장 크기 감소를 반영한다. Agalsidase alfa 6 개월 치료 이후, 환자들의 심장 크기는 절대 부피 및 종말기 이완 혈액량으로 측정 시 더 작아졌다.

3. 심초음파 측정

· 심초음파 측정 결과 심장 부피, 심장 부피 지수, 심실 중격 두께에 명백한 감소가 있었으며, 이러한 직접적 심장 측정지표의 감소는 이완기 및 수축기에 좌심실 내부 직경 감소와 함께 나타났다. 종합해볼 때, 데이터는 **agalsidase alfa 치료는 파브리병 환자의 심장 크기를 감소시키고 이러한 환자의 심근병증을 가역적으로 변화시켜 심장 기능을 개선한다**는 것을 나타냈다. 위약을 투여 받은 환자는 심장 부피가 약 20g 증가되었으나 agalsidase alfa 를 투여 받은 환자들은 심장 부피가 약 20g 감소되었다(p=0.256).

· 기타 심초음파 측정지표는 심초음파 및 다른 심장 평가지표로 측정된 좌심실 부피 감소를 일관적으로 나타냈다. 심초음파 측정 시 agalsidase alfa 치료는 위약 비교 일관성 있는 효과를 나타냈다. 심장 MRI 로 측정 시 종말기 이완 부피 감소와 일관성 있게, 좌심실 종말기 이완 직경에도 감소가 나타났다. Agalsidase alfa 투여군 환자들은 2.31 mm 의 감소를 나타냈으나 위약군은 변화가 없었다. 통계적으로 설득력 있는 p-값은 아니었지만, 95% 신뢰구간은 임상적으로 유의했다.

· 모든 심초음파 측정지표 결과는 일관성이 있었다. 심장 부피, 심장 부피 지수, 심실 중격 두께에 명백한 감소가 있었으며, 이러한 직접적 심장 측정지표의 감소는

							이완기 및 수축기에 좌심실 내부 직경 감소와 함께 나타났다. 종합해 볼 때, 데이터는 agalsidase alfa 치료는 파브리병 환자의 심장 크기를 감소시키고 이러한 환자의 심근병증을 가역적으로 변화시켜 심장 기능을 개선한다는 것을 나타냈다. **4. 심전도** 측정 · 전도계에서 스핑고당지질의 동원여부 반영을 확인하기 위해 심전도 측정하였으며, 명백하게 통계적으로 유의한 차이는 아니었지만(p=0.805) 특히 1명의 환자에서 매우 유의한 임상적 효과를 나타냄을 확인함. 스핑고당지질은 심장 전도를 차단하고, 이 결과로 QRS 복합체 간격이 연장되며 각차단 패턴이 나타난다. 심실간 중격 두께 감소와 QRS 복합체 간격 개선의 종합적 결과는 전도계 자체에서 CTH 를 동원하는 것과 일관된다. 따라서 agalsidase alfa 치료는 심장 전도계에 기반한 심실간 중격으로부터 스핑고당지질의 동원 결과로 심장 자극 전도를 개선한다. **∴ Agalsidase alfa 치료는 해당 연구에서 상대적으로 작은 표본 크기에도 불구하고 심장 구조 및 기능의 유의한 개선을 나타냈다. 심장 CTH 성분, 심장 구조, 심장 기능 측정 시, 모두 agalsidase alfa 치료가 파브리병 환자의 심근병증성 영향을 가역적으로 변화시킨다는 것을 나타냈다. 하지만 위약 투여는 파브리병의 심근병증성 결과의 진전과 연관이 있었다. 파브리병 환자의 심장 내 CTH 의 점진성 축적은 결과적으로 심장 비대로 이어진다; agalsidase alfa 치료는 심장 비대를 가역적으로 변화시키며 심장 부피의 감소로 이어진다. Agalsidase alfa 치료는 신장 기능의 안전화 또는 개선과 연관이 있다. 크레아티닌 배설률, 혈청 크레아티닌, BUN 측정 결과는 위약 투여가 agalsidase alfa 치료로 인해 예방되는 신장 기능의 유의한 감소와 연관이 있다는 것을 시사했다. 최종적으로 agalsidase alfa 치료는 파브리병의 효소 결함으로 인한 종합적인 대사성 교정에 영향을 주었다. 혈장 및 요 침전 내 CTH 성분의 통계적으로 유의한 감소가 있었으며, 심장 생검 검체 내 CTH 성분의 명백한 개선 경향성이 있었다.**
TKT010 Phase III	Randomized, doubleblind, placebo controlled	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks Placebo IV every 2 weeks	To evaluate safety and efficacy of Replagal	Replagal 37/40/40 Placebo 37/40/39	6 months	Fabry disease Males ≥18 years old with clinical and biochemical evidence of Fabry disease and neuropathic	· 목적 : 24주 동안 파브리병 환자의 레프라갈 IV 투여 시 안전성 유효성 평가 ✓ 안전성 : AE, vital sign, blood pressure(BP), diastolic BP, pulse rate, respiration rate, oral temperature, 임상시험실세스트, phtsical examination, neurological examination, concomitant medication, ECG(safety & efficacy), serum assay(Ab 측정) ✓ 유효성 평가변수 : GFR

							✓ 2차 유효성 평가변수 : Gb3 • 통계분석은 ITT군에 대해 수행됨(PP에 대해서는 유효성평가 수행하지 않음). 안전성은 한 번이라도 시험약물 투여된 환자 모두를 대상으로 하였음. • body surface area에서 nomalize된 GFR에 의해 측정된 신기능에 대한 효과를 측정하였으며, 시험군과 대조군 간에 베이스라인부터 24주 최종 방문 사이의 변화를 ANCOVA로 분석하여 통계적으로 유의한 감소 확인함 **[유효성 결과]** · 신장기능 변화에 따른 임상적, 통계적 차이는 두 군에서 보이지 않음. GFR로 나타나는 24-hour urine creatinine clearance는 상당한 향상효과를 보임. 신기능 향상을 보일 뿐 아니라 베이스라인에서 정상 신장기능을 가진 위약군 환자에서는 6개월 관찰 뒤 신장기능 감소를 보임. • 레프라갈 치료는 위약군에 비해 Gb3, 혈장, 뇨침사의 통계적으로 유의한 감소를 보임 **[안전성 결과]** • 레프라갈은 24주 투여 시 내성을 보이며 안전함 • 주사부위 관련 반응은 레프라갈 투여군 중 25%의 환자에서 나타났으며, 치료를 중단한 사람은 없었다. 주사부위 관련 반응은 대부분 일시적이며, 경증이며 낮은 농도의 항히스타민제, 혹은 스테로이드 사용으로 관리되었다. 한 명의 주사부위 반응은 심각하여 입원하였으며, 시험약과 연관있을 것으로 사료되었으며 효과는 지속되지 않았다. • 위약군의 한 명은 마지막 투여 한 달 이후 독성 장확장(toxic dilatation of the colon)으로 사망하였다. 이 사건은 위약 투여와 관련없었으며 환자의 질병에 기인한 것이었다. · 사용 통계 프로그램 : Efficacy analyses were performed on the ITT population. As provided for in the Statistical Analysis Plan, Edition 4.0 [결론] · 위약군과 레프라갈 투여군 사이에서 임상적이거나 통계적인 신장기능, GFR 측정, 2차, 3차 유효성 평가변수에서 차이를 보이지 않았다. 그러나 subgroup 분석에서 베이스라인에서 비정상적인 신장기능을 보인 환자들(GFR < 80 mL/min/1.73 m2)이 레프라갈 투여로 인해 24시간 creatinine
						pain (changed to renal function measured by GFR after 15 months)	

							clearance (p=0.04)의 유의적인 효과를 보였다. · 레프라갈은 안전하며 well-tolerated이며, IgG 항체는 시험대상자 8%에서 나타났으며 IgE 항체는 검출되지 않았다.
Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies·							
TKT006 Phase II	Open-label maintenance study for patients completing TKT003 Uncontrolled	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To evaluate long term safety and efficacy of Replagal.	Replagal 26/25/25	12 months	Fabry disease Patients who completed TKT003	· 해당 임상 시험의 목적은 24 주 연구 TKT003 를 완료한 파브리병 환자에서 Replagal 의 장기 유지 치료의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 것이다. 안전성은 표준 임상 및 실험실 측정에서 결정되었다. 유효성 평가는 통증, 신장 기능, 심장 기능의 임상적 측정을 포함했다. · **유효성**은 연구 기간 동안 환자의 통증 수준 변화를 평가하여 평가했다. 통증은 BPI 를 이용해 측정되었다. 유효성은 BPI 중증도 및 간섭 항목(삶의 질과 관련된 통증을 측정), 만성 신경병증성 통증 약제 사용, 신장 기능, 대사 기능(혈장 및 요 침전 CTH 성분), 심장 구조 및 기능, 그리고 일부 이차 변수에 대한 효소 대체 요법의 영향을 측정하여 평가되었다. 1. Effect of ERT on cardiac mass measured by MRI; 2. renal function (measured GFR by inulin); *GFR : 사구체여과율 3. serious debilitating pain measured by BPI **1. MRI 로 측정한 심장 부피** 연구 TKT003 에 심장 이상에 대한 선정 기준이 없었으나, 평균적으로 환자들은 정상 비교군의 평균과 비교해 50% 가량 높은 심장 부피를 나타냈다. 따라서 이러한 환자들은 심장 비대로 나타나는 파브리병의 심근병증에 의해 유의한 영향을 받고 있었다. 평균 정상 심장 부피는 약 148g 이며 2 배 표준편차를 감안할 때 표준범위는 98-198g 이다. 따라서 두 투여군의 평균은 정상 심장 부피의 상한을 상당 수준 넘는다. · 연구 TKT003 에서 위약을 투여 받은 환자들은 24주 치료 기간 동안 MRI 측정 시 좌심실 부피의 약간의 증가를 나타냈다. 하지만 환자가 교차로 Replagal 투여를 받은 경우, 환자들은 최초 치료 6 개월 동안 좌심실 부피의 10% 가량 감소를 경험했다(p=0.058). 또한 추가적인 치료 6 개월 동안 이러한 환자들은 심장 부피의 약 13% 감소를 경험했으며, 이는 통계적으로 유의했다(v0.023). · 따라서 Replagal 치료는 이러한 환자에서 파브리병으로 인한 심근병증을 가역적으로 변화시켰으며, 결과적으로 비정상적인 심장 부피를 정상화시켰다.

· 연구 TKT003 에서 Replagal 을 투여 받은 환자의 데이터는 이러한 환자들이 연구 TKT003 에서 Replagal 을 투여 받은 최초 24 주 동안 좌심실 부피의 약간의 증가를 나타냈다는 것을 보여주었다(p=0.211). 하지만 추가적인 27 주 치료 이후, 이러한 환자들은 약 10%이며 매우 통계적으로 유의한(p<0.001) 수준의 심장 부피에 대한 명백한 감소를 경험했다. 이러한 효과는 추가적인 치료 6 개월 동안 유지되었으며, 이러한 환자에서 18 개월 치료의 전반적인 효과는 심장 부피의 약 9% 감소로 나타났다. 이는 임상적으로 유의했으며 통계적으로 유의했다(p=0.006). 따라서 처음에 위약에 무작위배정되었던 환자들과 유사하게, 초기 상태에 경증 수준으로 증가된 좌심실 부피를 갖고 있던 환자들도 Replagal 18 개월 치료에 의해 거의 좌심실 부피가 정상화되었다.

2. GFR을 통한 신장기능 변화 확인
(GFR : Glomerular filtration rate)

Table 4: Change from Baseline in Glomerular Filtration Rate

Assessment	Mean±SE (mL/min)	p-value
Patients Treated with Placebo in TKT003 and Replagal in TKT006 (n=10)*		
Baseline of TKT003 (n=10)*	98.0±10.80	
End of TKT003 (Week 24, n=10)	78.2±7.65	-
Week 52 of TKT006 (n=10)	95.4±10.76	
Change - Baseline to Week 24 of TKT003 (24 weeks of treatment with placebo, n=10)	-19.8±7.87	0.033
Change - End of TKT003 to Week 52 of TKT006 (~1 year of treatment with Replagal, n=10)	17.2±6.41	0.025
Patients Treated with Replagal in TKT003 and TKT006 (n=14)		
Baseline of TKT003 (n=14)	81.0±6.39	
End of TKT003 (Week 24, n=14)	72.2±4.31	-
Week 52 of TKT006 (n=14)	74.1±6.80	
Change - Baseline to Week 24 of TKT003 (first 24 weeks of treatment with Replagal, n=14)	-8.8±3.84	0.040
Change - End of TKT003 to Week 52 of TKT006 (additional 1 year of treatment with Replagal, n=14)	1.9±3.41	0.582
Change - Baseline of TKT003 to Week 52 of TKT006 (~18 months of treatment with Replagal, n=14)	-6.9±4.51	0.152

· 003연구에서 플라시보 투여받던 환자들은 003 연구 끝날 무렵에는 신장기능 측정치가 20정도 감소했지만, 006 연장연구에서 레프라갈 투여 시 신장기능이 회복됨을 확인(p=0.025). 003연구의 레프라갈 군에서 신장기능에 문제를 보인 시험대상자(patient 0016)을 제외하고 분석한 결과에서는 신장기능 감소를 예방함을 보임. (table 14.7.2)

3. 환자의 통증 수준 변화 평가

· 연구 TKT003 에서 위약을 투여 받은 환자들은 해당 연구 24 주 동안 통증 정도의 변화가 기본적으로 없었다(p=0.774). 반대로 TKT006 에서 Replagal 치료를 1 년 동안 받았을 때, 이러한 환자들은 중대한, 쇠약성 통증에 있어 임상적이며 통계적으로 유의한 감소를 경험했다(p=0.020). 이러한 통증 점수에 있어 유의한 감소는 일차적으로

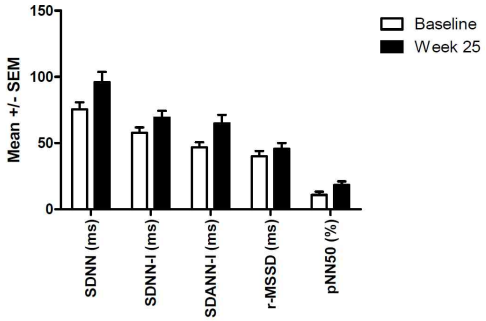
							Replagal 최초 6 개월 치료 기간 동안 얻어졌으며(p=0.015), 이후 6 개월 치료 기간 동안 변화가 유지되었다. Replagal 투여 1 년 종료 시점에 환자들은 최악 상태의 통증 수준이 2.5 단위 감소되었으며, 평균적으로 BPI 통증 수준이 5 이하로 떨어졌다. 이는 통증 관련 삶의 질과 연관이 있었다. 통증에 있어 2.5 단위 감소는 임상적으로 유의한 감소이며(Austin, Klippel et al.), 동일한 환자군을 대상으로 한 연구 TKT003 의 위약 투여 기간 동안 0.3 단위 감소와 임상적으로 유의하며 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다. · 종합한 두 투여군에서 평균 최악 상태의 통증 BPI 점수는 연구 TKT003 시작 시점에 6.6 이었다. 52 주차에 Replagal 을 환자들이 12-18 개월 동안 투여 받은 후, 최악 상태의 통증 BPI 점수의 통계적으로 유의한 1.9 단위의 감소가 있었다(p=0.003). **4.** 해당 연구 결과는 파브리병 환자에서 Replagal 치료의 임상적 이익을 보인 기존 연구 TKT003 과 TKT005 의 결과를 확인하고 연장시켰다. 해당 연구에서 Replagal 은 파브리병의 중대한, 쇠약성 통증을 감소시켰으며, 통증 관련 삶의 질과 신장 기능을 개선하고, 심장 부피를 감소시키며 심근병증을 가역적으로 변화시켰다. 또한 파브리병 환자의 체중 증가와 동반하여 파브리병의 대사적 결함을 교정하는 효과를 나타냈다(조직, 혈장, 요 침전 CTH 성분의 감소로 측정). 최종적으로 Replagal 은 12-18 개월 동안 환자에게 투여 시 내약성이 매우 높았다. 이러한 2 건의 연구는 Replagal 치료가 파브리병의 심근병증을 가역적으로 변화시킬 수 있다는 것을 보여주었다. · **안전성**은 AE 의 발생률, 임상 실험실 검사, (혈액학, 혈청 화학, 요분석, 항-agalsidase alfa 항체 스크리닝), 심전도(ECG), 신체 검사 및 신경학적 검사, 생체 징후, 병용 투여 약제에 근거하여 평가되었다.
TKT011 Phase II	Open-label maintenance study for patients completing TKT006 Uncontrolled	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To evaluate long-term safety of Replagal and to collect data on sentinel clinical events	Replagal 25/24/20	3+ years	Fabry disease Patients who completed TKT006	· 해당 임상 연구의 일차 목적은 연구 TKT006 를 완료한 파브리병 환자에서 Replagal 의 **장기 유지 치료 안전성을 평가**하기 위한 것이었다. 연구의 이차 목적은 이러한 환자 집단에서 적신호 임상적 사례에 대한 유효성 데이터를 수집하기 위한 것이었다. 안전성은 표준 임상 및 실험실 측정지표, 유해사례에 의해 결정되었다. 평가된 추가적인 유효성 변수는 공복 혈장, 요 침전 Gb3 수치, GFR, 신장 기능 측정지표인 크레아티닌 배설률, LVH 측정지표인 QRS 간격을 포함했다. 정량적 감각 검사(임상시험계획서 개정 1 및 2 에 추가된 신경 전도 연구) 및 뇌 MRI

							(임상시험계획서 개정 2 에 추가됨)는 탐색변수로서 수행되었다. · 모든 환자들은 정기적으로 연구 기간 동안 Replagal 을 집에서 투여 받았다. 매 6 개월 투여 간격으로 입원 상태 최종 평가는 예외였다 · 연구 TKT011 내 3 년까지 Replagal 장기 투여는 단기 투여 연구 TKT003 과 TKT006 의 안전성 프로파일 및 유효성 결과를 확장하여, 총 4.5 년까지 Replagal 이 투여되었다. 중요한 것은 0.2 mg/kg 용량으로 Replagal 을 매 2 주마다 40 분 동안 정맥 주입 시, 지속적으로 우수한 안전성 프로파일을 나타냈다는 것이다. 이는 미국에서 지속적으로 거주한 모든 연구 참여 환자에서 Replagal 의 집 내 주입을 안전하게 적용할 수 있게 했다.
TKT007 Phase II	Open-label maintenance study for patients completing TKT005 Uncontrolled	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To evaluate long term safety and efficacy of Replagal.	Replagal 15/15/10 (참여 인원이 적어 제한된 결론밖에 도출하지 못했음. 통계적 분석이 불가능함)	2 years	Fabry disease Patients who completed TKT005	· 본 임상 시험의 목적은 위약-비교 24 주 연구 TKT005 를 완료한 파브리병 환자에서 Replagal 장기 유지치료의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 것이었다. 안전성은 표준 임상 및 실험실 측정지표, 유해사례 수집 및 분석 결과에 의해 결정되었다. 유효성 평가로는 혈장 및 요의 Gb3 성분, 심장 관여 임상 측정지표, 신장 기능, 통증과 삶의 질을 확인하는 것이 포함되었다. · PK 평가지표는 해당 연구 시작 시점(1 주차)과 27 주차, 55 주차에(기존에 Replagal 을 투여 받은 환자와 위약을 투여 받았던 환자 모두에서) 평가되었다. · 환자의 집에서 훈련 받은 가정 의료 간호사에 의해 Replagal 주입이 실시되었다. **[혈장 Gb3 성분 관련]** · 연구 TKT005 에서 위약 투여 6개월 동안 환자들은 혈장 Gb3 수치에 변화가 없거나 변화를 나타내지 않았다(p=0.157). 연구 TKT007 에서 Replagal 의 활성 투여를 시작 시, 혈장 Gb3 수치의 통계적으로 유의한 (p<0.001) 감소가 관찰되었다. 이러한 감소는 2 년 연구의 남은 기간 동안 지속되었다. 연구 TKT005 에서 Replagal 을 초기에 투여 받은 환자들의 혈장 Gb3 수치는 연구 TKT007 동안 초기상태 비교 현저하게 감소된 상태로 유지되었으며, 통계적 유의성은 12 개월 차까지 유지되었다. 15 개월 차까지 연구를 지속했던 환자의 하위집단에 포함된 환자수가 TKT007 시작 시 7 명에서 3 명으로 떨어졌으므로, 이 데이터에 대한 통계적 해석은 신뢰도가 떨어진다. Replagal 을 투여 받은 환자들은 두 연구 기간 동안 지속적인 효과를 나타냈다. 연구 TKT005 에서 Replagal 을 6 개월 동안 투여 시 환자들은 혈장 Gb3 수치의 평균 49% 감소를 보였으며, 이는 통계적으로 유의했다 (p=0.001). 연구 TKT007

							의 투여 최초 6 개월 동안 남아 있던 5 명의 환자는 4.13 nmol/mL 의 평균 혈장 Gb3 수치의 통계적으로 유의한(p=0.008) 감소 효과를 유지했다. · TKT005 의 위약 환자 및 연구 TKT007 의 Replagal 투여 최초 6 개월 동안 관찰된 치료 효과와 연구 TKT005 에서 Replagal 원래 치료 6 개월 동안 환자들에게서 관찰된 효과는 유사했다(표 14.3 참고). 연구 TKT007 기간 동안 Replagal 최초 6 개월 투여 시, 환자들은 혈장 Gb3 수치의 평균 55% 감소를 나타냈으며, 이는 통계적으로 유의한 것이었다 (p<0.001). **[뇨 침전 Gb3 성분]** · 연구 TKT005 에서 위약을 투여 받는 6 개월 동안 환자들은 요 침전 Gb3 성분에 변화를 나타내지 않았다(p=0.885). 이러한 환자들이 연구 TKT007 에서 Replagal 을 교차 투여 받는 경우, 동일한 환자들은 6 개월 동안 요 침전 Gb3 성분이 약 평균 52% 감소되는 것을 경험했고, 이러한 감소 정도는 통계적 유의성에 도달했다(p=0.081). 12 개월차 이후 시점에서 요 침전 Gb3 성분에 변동이 있었으나, 평균 요 침전 Gb3 수치는 지속적으로 초기상태 수치보다 낮게 유지되었다. 하지만 통계적 유의성에 도달하지는 않았다. · 두 연구에서 Replagal 을 투여 받은 환자의 결과는 6 개월의 치료가 요 침전 Gb3 수치를 감소시키는 경향이 있다는 것을 나타냈다. 연구 TKT005 기간 동안, 환자들은 요침전 Gb3 수치의 평균 약 52% 감소를 경험했다 (p=0.069). 연구 TKT007 의 최초 6 개월 동안 남아 있던 5 명의 환자들은 요 침전 Gb3 수치의 추가적인 평균 감소를 경험했다 (p=0.063). 전반적으로 6 개월 시점에 TKT007 연구에 남아 있던 5 명의 환자에서 총 1 년의 Replagal 효소 대체 요법 치료는 요 침전 Gb3 의 평균 59% 감소와 연관이 있었다. 연구 남은 기간 동안 요 침전 Gb3 수치는 초기상태 수치보다 낮게 유지되었다. 하지만 연구에 남아 있던 환자의 수는 3 명으로 감소하였고, 결과적으로 평균 수치는 더 이상 유사하지 않았다. · 따라서 연구 TKT005 에서 원래 위약을 투여 받았던 환자에서 평균 52% 감소와 원래 Replagal 을 투여 받았던 환자에서 평균 59% 감소는 연구 TKT007 에서 정량적으로 유사했다. [결론] · 2.5 년까지 Replagal 의 장기 투여는 단기 연구 TKT003 및 TKT005 의 안전성 프로파일 및 유효성 결과를 확장시켰다. Replagal 은 혈장 및 요 침전 Gb3 수치의 지속적인 감소로

							나타나는 파브리병의 대사적 결함에 대한 장기적인 개선 효과를 제공하는 것으로 관찰되었다. · 연구 TKT005 에서는 LV 부피 감소, GFR 개선, 파브리병의 대사적 결함 개선 근거를 포함하는 Replagal 치료의 임상적 이익이 나타났다.(Yuen, Lam et al. 1997) 하지만 연구 TKT005 에 등록된 연구 참여자 집단은 상대적으로 작았다(n=15). 연구 TKT007 에서, 연구 TKT005 참여 시 처음에 위약을 투여 받았던 환자들은 약 2 년 동안 Replagal 의 활성 투여로 교차 투여를 받았다. TKT007 을 완료한 환자 10 명 중 3 명의 환자는 2 년 동안 Replagal 을 투여받았으며, 7 명의 환자는 2.5 년 동안 Replagal 을 투여 받았다. 이러한 소수의 환자는 통계적 검정력을 제한했으며, Replagal 장기 투여 치료와 관련된 해당 연구의 결과에서 도출된 결론을 제한했다. → 통계적 분석이 어려움·
TKT013 Phase III	Open-label maintenance for 1 patient, who completed TKT006 and German patients who completed TKT010 Uncontrolled	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To evaluate long term safety and efficacy of Replagal in patients from TKT006 (1) TKT010	Replagal 11/11/11	6 months	Fabry disease Patients who completed TKT006 (1 patient) and German patients in TKT010	· 1차 평가변수: TKT006, 010 스터디의 연장연구 환자에서 레프라갈의 용량 유지에 대한 안전성 평가 · 2차 평가변수: 환자군에서 유효성 데이터 수집 **[유효성 결론]** · 010, 006 스터디에서 관찰되었던 혈장 Gb3 레벨 감소가 2년간 유지됨을 확인함 · 파브리병 환자에서 신장기능 안정화에 0.5~1년의 투여가 필요함 **[안전성 결론]** · 2년간의 투여가 내성을 잘 보임 · 주입부위 관련 반응은 경증, transient하거나 투여 없을 시 회복됨. 심각한 주입부위 반응은 발생하지 않았으며 주입부위 연관 반응 때문에 레프라갈 투여를 중단한 환자 또한 없었다. · TKT010 스터디의 다섯 환자(3위약, 2시험약)는 25주에 IgG 항체 음성을 보였고, TKT013 스터디에서도 계속적으로 음성이었다. TKT010 스터디 환자 중 한 명은 TKT013 스터디에서 치료받은지 두 달 후 IgG 항체 양성을 나타냈다. patient0022는 TKT006 스터디에서 IgG 항체 양성을 보였고 레프라갈 투여 2년 동안에도 계속 유지되었다.
TKT015 Phase III	Open-label maintenance study for patients completing TKT010 Uncontro	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To evaluate long term safety and efficacy of Replagal.	Replagal 69/67/52	12 months	Fabry disease Patients who completed TKT010	· 목적 : TKT010 27주 스터디 완료 후 장기 안전성과 유효성 평가 **[유효성 결론]** · 36개월 투여에서 지속적으로 Gb3 레벨이 통계적으로 유의하게 떨어짐, fasting plasma, urine sediment이 유지됨을 확인했음. • 베이스라인 대비 LV(left venticular) diastolic function parameters의 변화 없음(enroll된 환자가 mild한 파브리병 환자가 대부분이어서

	lled						베이스라인 자체 수치가 정상 근처에 있었음. • 파브리병 환자에게 레프라갈 장기 투여 시 장기적으로 유효함을 확인 • 12~18개월 동안의 레프라갈 투여 후 MRI로 확인하였을 때 통계적으로 유의한 LV mass, LV diastolic fenction parameter 변화 없음(베이스라인 측정 시 환자들이 대부분 normal, mildly 상태를 보임.) • 6~12개월 투여 후 brachial artery endothelial-dependent vasodilatation의 향상 관찰되었음. **[안전성 결론]** • 안전성 정보 수집. • 레프라갈은 36개월 투여 시 내성을 보이며 안전함
TKT023 Phase I/II	Open-label safety and pharmacokinetic study in children ages 7 to 17 Uncontrolled	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To evaluate safety and measure pharmacokinetics of Replagal in children with Fabry disease	Replagal 25/25/24	6 months	Fabry disease Patients who were 7 to 17 years of age and naïve to ERT	**[소아대상 임상]** · 파브리병의 임상적 및 생화학적 근거를 갖고 있는 소아에서 Replagal 의 안전성과 PK 를 살펴본 제 1 상/제 2 상, 다기관, 공개 연구였다 **[유효성 결론]** <신장 기능에 대한 영향> · 모든 투여 받은 환자 에서 Replagal 25 주 투여는 평균 GFR 을 약간만 감소시켰다. 어떠한 방문 시점에서도 초기상태 비교 통계적으로 유의한 평균 GFR 수치 감소는 관찰되지 않았으며, 26 주차 평균 수치는 정상 범위 이내로 유지되었다. <심장 결과> *1. 좌심실 부피* · 모든 남성 및 여성 환자를 포함한 모든 환자는 초기상태에 정상 LVM(left ventricular mass) 을 갖고 있었다(남성 정상 범위 상한 =51 g/m2.7; 여성 환자 정상 범위 상한=48 g/m2.7). 모든 평가된 18 명의 남성 환자와 5 명의 여성 환자에서 초기상태 비교 26 주차에 평균 LVM 의 약간의 감소를 나타냈다. 초기상태와 26 주차에 LVM 이 측정되었던 18 명 남성 환자 중 11 명(61%)에서 LVM 이 감소되었고 7 명(39%)에서 해당 6 개월 치료 기간 동안 LVM 이 증가되었다; 26 주차에 이러한 환자에서 최대 LVM 은 42.3 g/m2.7 이었다. 초기상태와 26 주차에 LVM 이 측정되었던 5 명의 여성 환자 중, 4 명의 환자(80%)에서 투여 기간 동안 LVM 이 감소되었고 1 명의 환자(20%)는 증가되었다; 26 주차에 5 명의 여성 환자에서 나타난 최대 LVM 은 39.8 g/m2.7 이었다(정상 범위 이내). *2. 심박 변이도* · 25 주 Replagal 투여 후, 소년들은 초기상태 비교 증가된 심박 변이도를 나타냈으며, 그림 2.5.4-9 에 나타나 있는 바와 같이 심박

							변이도에 대한 모든 측정지표에서 개선이 관찰되었다(SDNN, SDNN-I, SDANN-I, r-MSSD, pNN50, *분석 기간에 따라 모든 필터 적용된 RR 간격의 표준편차(SDNN), 분석 5 분 간격으로 모든 필터 적용된 RR 간격 평균의 표준편차(SDNN-i), 분석 기간 동안 주변 필터 적용된 RR 간격 간 차이 제곱의 합의 평균의 제곱근(r-MSSD), 전체 분석에서 50 msec 보다 큰 주변 필터 적용된 RR 간격 간 차이의 비율(pNN50).*). 
TKT029 Phase II	Open label, extension study Uncontro lled	RB Replagal through Q3 2008 AF Replagal through end of study 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To evaluate long term safety in patients who had completed TKT023	Replagal 24/17/10	7 years	Fabry disease Patients who had completed Study TKT023	**[소아대상 임상]** · TKT023 연구에서 Replagal 투여 6 개월을 완료한 파브리병 소아 환자에서 Replagal 의 안전성을 평가하기 위한 공개, 단일 투여군, 다기관 연장 연구였다. · 매 26 주마다 안전성 평가를 수행했다. TKT029 에는 17 명의 환자가 등록되었다. 해당 연구는 끝이 정해지지 않았으며, 임상시험 의뢰업체에 의해 정기적으로 투여를 지속할 것인지 재평가한다. **<신장 기능에 대한 영향>** · 초기상태에서, 대다수의 피험자(n=10)는 1 단계 만성 신장 질환(CKD)을 갖고 있었다(ie, eGFR >90 및 ≤135 mL/min/1.73m2). 1 명의 피험자는 2 단계 CKD 였다(ie, eGFR >60 및 ≤90 mL/min/1.73m2). 6 명의 피험자는 초기상태 eGFR 수치가 135 mL/min/1.73m2 이상이었다. · 초기상태에 1 단계 CKD 를 나타낸 피험자(n=10)에서, 초기상태 비교 연간 eGFR 변화량은 185 주차에 -1.913 mL/min/1.73m2 (SD±4.757 mL/min/1.73m2, n=5), 211 주차에 2 명 피험자에서 0.128 mL/min/1.73m2 (SD±2.682)로 약간 감소되면서 시간 경과에 관계 없이 거의 일정했다. · 초기상태에 2 단계 CKD 를 나타낸 피험자 1 명에서, 185 주차에 연간 eGFR 은 초기상태 비교 5.939 mL/min/1.73m2 증가 되었다. 초기상태에 eGFR ≥135 mL/min/1.73m2 이었던 피험자 6 명은 연구 기간이 경과하면서 연간 eGFR 이 185 주차에 초기상태 비교

							-4.722 mL/min/1.73m2 (SD±6.197) 감소되었다. **<심장 기능에 대한 영향>** · 모든 피험자는 초기상태에 정상 LVMI 측정 결과를 나타냈다(남성 정상 상한 = 51g/m2.7; 여성 정상 상한 = 48 g/m2.7). 초기상태에 남성 환자 LVMI 범위는 21.112 - 39.888 g/m2.7 이었으며, 1 명 여성 피험자의 LVMI 는 20.832 g/m2.7 이었다. · 좌심실 부피 지표는 시간이 경과함에 따라 감소하는 경향이 있었다. 3.6 g/m2.7 의 감소가 211 주 투여 후 관찰되었으며, 이는 LVM1 변화량에 있어 11%의 상대적 감소를 나타냈다. · 초기상태 비교 SDNN 의 평균 변화량은 증가되었다. 모든 방문 시점과 185 주차(2 명을 초과하는 피험자에서 최종 평가 시점)에 평균의 증가가 있었다; 초기상태 비교 평균 변화량은 32.522 msec (95% CI; 7.9, 57.2) (n=9)였다. 데이터의 해석이 작은 표본 크기로 인해 제한적이었지만, 이러한 증가는 시간 경과에 따른 HRV 개선을 나타냈다. · 심박 변이도는 SDNN, SDNN-I, SDANN-I, r-MSSD, pNN50 평가에서 평가되었으며, 시간 경과에 따라 편차가 증가되는 유사한 경향성을 보였다. 하지만 이러한 변화가 지속적이지 않았으며 작은 표본 크기로 인해 결과의 해석이 제한적이라는 것을 유의해야 한다. **<혈장 및 요 Gb3 에 대한 영향>** · 혈장 및 요 침전 Gb3 수치는 Replagal 투여 최초 6-12 개월 동안 감소되었으며, 이러한 감소는 Replagal AF 로 변환 시에도 유지되었다.
TKT030 Phase I/II	Open label, extension study Uncontrolled	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To evaluate long term safety in patients who had completed TKT027	Replagal 20/4/3	6 months	Fabry disease Patients who had completed Study TKT027	· 10주 TKT027 연구 종료 대상자에서 6개월 추가 투여 시 안전성 평가 ✓ 안전성 : AE, Vital sign measurements, including systolic blood pressure (BP), diastolic BP, pulse rate, respiration rate, oral temperature, Clinical laboratory tests, Physical examination, Neurological examination, Concomitant medications, 12-lead ECG, Serum assay(Ab 측정) ✓ 탐색적 임상 평가변수 : Gb3, albuminuria **[안전성 결과]** · 심각한 이상반응 발생하지 않았으며, 주사부위 연관 반응도 일어나지 않았다. 이 연구에서 보고된 모든 이상반응은 시험약과 연관 없는 것으로 고려되었다. 이상반응 때문에 중단한 시험대상자는 없었다. · TKT030 연구에서 4명의 시험대상자만이 anti-아갈시다제 알파 항체 양성을 보였으며,

							IgG anti-agalsidase alfa 항체 양성이었다. · TKT030 연구에서 성인 남성에서 장기간 레프라갈 투여 시 어떠한 증가된 리스크도 나타나지 않음을 확인. [탐색적 임상 평가 결과] • plasma Gb3과 albuminuria는 이 연구 기간(25주)을 통해 TKT027 베이스라인부터 계속적으로 향상을 보임을 확인함.
HGT-REP-059 Phase III	Open-label treatment protocol Uncontrolled	AF Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To evaluate the safety of Replagal by evaluating assessments of safety, and defined clinical parameters	Replagal Up to 150/132/103 (in interim report)	12 months initially; Study was extended to continue patient access to treatment	patients with Fabry disease who are either naive to treatment, received Replagal under an FDA-authorized emergency expanded patient access program, (e-IND) or physician-sponsored IND (PS-IND)	• 1차목표: safety. (AE 발생률과 vital signs, clinical laboratory assessments 등의 안전성 파라미터 모니터링, 혈장과 뇨침사의 Gb3, 24시간 뇨샘플(단백질, 크레아티닌 레벨 확인), estimated glomerular filtration rate (eGFR), left ventricular mass index (LVMI), and midwall fractional shortening (MFS) 확인. • ERT treatment-naive population과 파브라자임에서 스위치된 환자 모두 포함된 최초 연구임(환자군이 heterogenous함). • 파브라자임 스위치 환자에서 주입관련 이상반응으로 인해 중단 1건 있으나 새로운 안전성 이슈 없음 [결론] • 내약성 보임 • 이미 알려진 안전성 정보와 동일한 결과 확인 • 파브라자임에서 스위치된 경우 새로운 안전성 이슈 없음
Other Study Reports							
TKT014 Phase II	Open-label safety and efficacy trial in female patients Uncontrolled	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To evaluate safety and efficacy in female patients with Fabry disease	Replagal 15/15/14	3-12 months	Fabry disease Female Fabry patients ≥18 years old with clinical and genetic evidence of Fabry disease	· 여성 환자에서 Replagal 의 안전성과 유효성을 조사한 단일 기관, 공개, 비비교 임상 연구이다. · 유효성은 혈장 및 요 침전 Gb3 수치, 심초음파에 따른 심장 부피, 크레아티닌 배설률을 측정하여 평가되었다. 15 명의 환자가 분석되었으며 14 명의 환자가 연구를 완료했다. **[유효성 결론]** <심장 기능> · 심초음파 분석은 파브리병의 심근병증에 대한 Replagal 치료의 유의한 효과를 나타냈다. · 초기상태 평균 심장 부피는 254.1 g 으로 상당 수준 증가되어 있었다. 연구 기간 동안 심장 부피에 대한 점진적 감소가 나타났다. 27 주차에 38.5 g 의 통계적으로 유의한 감소가 나타났으며(P=0.003), 41 주차까지 42.74 g 이 감소되었다(P=0.039). 심장 부피 지수 및 심실간 중격과 좌심실 후벽의 크기가 27 주차와 41 주차에 유의하게 감소했다. · 이완기 시점에 좌심실 내부 직경이 유의하게 증가하였고, 이는 박출계수의 약간의 개선으로

							해석될 수 있었다(박출 계수의 변화는 통계적으로 유의하지 않았다). · 심장 전도계 기능의 개선은 심초음파 결과와 일관성이 있었다. 27 주차에 27 주차 일정을 완료한 여성 환자 11 명은 QRS 복합체 간격의 8.7 msec 감소를 나타냈다. 이는 통계적으로 유의한 것이었다(P=0.007). **[결론]** 해당 연구는 여성 파브리병 환자에서 Replagal 이 안전하교 효과적이라는 것을 보여주었다. 초기상태 LVH 가 있던 여성에서 LVM 의 유의한 감소가 관찰되었다. 신장 기능은 계속해서 안정적이었다. 연구 기간 동안 항-agalsidase alfa 항체가 발생된 여성은 없었다.
TKT019 Phase II	Open-label Uncontrolled	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To study safety and PK of ERT with Replagal in patients with ESRD or HORT	Replagal 22/22/21	12 months	Fabry disease End stage renal disease OR history of renal transplantation	· 투석을 필요로 하는 ESRD 환자이면서 파브리병 환자이거나 신장 이식 병력(history of renal transplantation, HORT)이 있는 파브리병 환자에서 Replagal 의 안전성과 PK 를 조사한 제 2 상, 다기관, 공개 연구였다. · 유효성은 공복 혈장 Gb3, 요침전 Gb3 (투석 중인 환자에서 요는 수집되지 않았다), Cockroft-Gault 방정식으로 추정한 크레아티닌 배설률, 크레아티닌 배설률 측정에 근거한 24 시간 요(24 시간 요는 투석 중인 환자에서 수집되지 않았다), QRS 간격 변화량을 평가하여 평가되었다. **[유효성]** · 1 년까지 남성과 여성 환자에서 Replagal 치료는 혈장 Gb3 농도의 감소를 가져왔다. 이러한 변화는 신장 이식 병력이 있는 환자에서 27 주차에 유의했으며, 여성 환자를 제외하고 해당 시점에 데이터가 이용 가능했던 ITT 집단의 모든 환자에서 27 주차와 53 주차에 유의했다. · Replagal 투여는 일관적으로 혈장 및 요 침전 Gb3 를 빠르게 감소시켰으며, 그 효과는 투여 기간 동안 유지되어 지속적인 약물학적 작용을 나타냈다; 이러한 관찰 결과는 모든 임상 연구에서 일관성 있게 나타났다. • 연구 TKT003 에서, Replagal 투여는 위약군 환자에서 관찰되지 않은 이러한 만성 및 쇠약성 질환 중요한 임상 증상인 통증의 임상적으로 유의미한 감소를 나타냈다. BPI 로 측정한 대부분의 “최악 상태의 통증” 분석에서, 이러한 감소는 임상적으로 유의미했으며, 통계적으로 유의했다. • 연구 TKT005 에서, Replagal 투여는 위약군 환자에서 관찰되지 않은 심장 CTH 성분, 심장 구조, 심장 기능에 대한 유의한 개선을 나타냈다. • 임상적으로 유의미하며 통계적으로 유의한 통증, 심장 구조 및 기능, 신장 기능의 개선은 공개 연장 연구 TKT006, TKT011, TKT007

							에서도 보고되었다. • Replagal 투여는 여성을 대상으로 한 공개 연구(TKT014)에서 초기상태 LVH 가 있던 여성의 LVM 을 감소시켰다. 신장 기능은 안정적으로 유지되었다. • 소아 대상 공개 연구(TKT023 및 TKT029)에서 Replagal 투여는 심박 변이도의 장기적 개선(투여 211 주), 심장 해부 구조의 안정적 측정 결과, 지속적인 eGFR 안정화, 감소된 혈장 및 요 Gb3 를 결과로 나타냈다. • 임상 및 시판후 데이터에서, Replagal 투여는 낮은 면역원성을 SKXKOSTEK; 임상시험에 참여한 환자의 1/3 미만에서 Replagal 투여 중 일부 시점에 IgG 양성 상태로 혈청전환되었다; 적은 비율의 환자만 지속적으로 혈청 양성 상태를 유지했다. 지속적인 혈청 전환은 임상적 유효성에 영향을 주지 않았다. **[결론]** Replagal 투여가 파브리병 환자의 통증을 감소시키고 심장 질환 부담을 감소시키며, 신장 기능 및 삶의 질에 대한 파브리병의 영향을 보여주는 기타 측정지표를 개선시키는 효과적인 치료 방법이라는 것을 보여주었다.
TKT012	Open-label, long term safety study Uncontrolled	RB Replagal 0.2 mg/kg IV Every 2 weeks	To monitor long term safety in a compassionate use study	Replagal n/a/9/6	Approximately 4 years	Fabry disease Patients ≥10 years of age	• 목적 : 일차목적은 레프라갈의 장기 안전성. 이차목적은 유효성 평가(승인 이전 약물 사용(compassionate use) 연구) ✓ 안전성 : Safety assessments included: measurement of vital signs, assessment of adverse events(AEs), concomitant medications, serum biochemistry, and hematological tests. ✓ 유효성 : 레프라갈 투여에 대한 유효성 데이터 수집이 목적이며 유효성 평가는 수행하지 않음 [결론] • 여성 2명과 남성 7명 총 9명이 임상에 참여하였으며, 2차 평가변수가 유효성 평가이지만 수행되지 않았으며, 안전성에 대해서만 임상을 수행하였음. • 한 명의 시험대상자가 시험약 연관 가능성 있음으로 고려되는 이상반응을 보였으며, 주사부위 연관 반응을 보였다. 모든 반응은 경증이었고, 후유증이 없었다. 다른 모든 이상반응은 시험약과 연관 없다고 고려되었다. • 사망이나 심각한 이상반응은 발생하지 않음. • 9명이 256주 투여받은 승인 이전약물 사용 임상시험에 따르면 에프라갈은 안전성이 지속적으로 유지됨을 보이며 이상반응은 파브리병에서 알려진 일반적인 것과 동일했다.
TKT012 DE	Open-label, long term	RB Replagal 0.2	To monitor safety in a compassiona	Replagal n/a/18/15	7 months	Fabry disease Fabry disease	• 목적 : 시판허가까지 환자들에게 약을 투여하기 위함. 추가 목적은 레프라갈의 투여로 인한 안전성 정보.(승인 이전 약물

	safety study Uncontrolled	mg/kg IV Every 2 weeks	te use study				사용(compassionate use) 연구) **[안전성 결과]** • 10명은 14주, 1명은 26주 투여 받았고 총 15명에게 137번 투여되었다. 13명의 시험대상자에서 적어도 한 번의 이상반응이 발생했으며, 가장 빈번한 반응은 비특이성 설사, 팔 통증, 비인두염, 비특이적 통증, 피로, 작열감, 두통, 기침이었다. • 이상반응으로 임상시험을 그만두거나 임상시험 중 사망한 환자는 없었으며 6건 발생한 심각한 이상반응은 전부 레프라갈과 연관 없는 것으로 고려되었다. • 한 명의 34세 남성 시험대상자만이 anti-agalsidase alfa IgG 항체 양성을 보였으며, IgE 항체는 어느 시험대상자에서도 나타나지 않았다. • 레프라갈 투여로 인한 vital sign이나 실험실적 파라미터 이상은 나타나지 않음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 레프라갈의 각 국가별 사용 현황 제출

개 발 회 사	국 가	허가일
샤이어	유럽연합	3 Aug 2001
	iceland	27 Sep 2004
	liechtenstein	3 Aug 2001
	liechtenstein	28 Dec 2001
	Norway	13 Aug 2001
	Switzerland	28 Dec 2001
	Canada	6 Feb 2004
	Australia	17 May 2002
	Japan	20 Oct 2006
	New Zealand	18 Oct 2001
	Taiwan	26 Apr 2004
	Algeria	23 Oct 2013
	Israel	26 Dec 2001
	Russia	29 Jan 2009
	South Africa	26 Nov 2010
	Turkey	24 Jun 2008
	Argentina	31 May 2006
	Brazil	20 Jul 2009
	Chile	29 Jul 2013
	Colombia	1 Jun 2012

	Mexico	22 Oct 2008
	Paraguay	12 Oct 2005
	Peru	26 Apr 2013